

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-60573

(43)公開日 平成11年(1999)3月2日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
C 0 7 D 417/12	2 5 1	C 0 7 D 417/12	2 5 1
A 6 1 K 31/53	A D U	A 6 1 K 31/53	A D U
	A E D		A E D

審査請求 未請求 請求項の数13 F D (全 14 頁)

(21)出願番号	特願平9-240260	(71)出願人	000004086 日本化薬株式会社 東京都千代田区富士見1丁目11番2号
(22)出願日	平成9年(1997)8月22日	(72)発明者	北川 正行 埼玉県北葛飾郡庄和町大字新宿新田225-104
		(72)発明者	増田 亮 埼玉県与野市上落合6-7-8-104
		(72)発明者	森田 誠 埼玉県志木市柏町2-14-22
		(72)発明者	鈴木 政信 埼玉県大宮市三橋1-610-1-303
		(72)発明者	杉原 英光 東京都北区志茂3-29-15

(54)【発明の名称】 トリアジン誘導体及びテロメラーゼ阻害剤

(57)【要約】

【課題】特異性の高いテロメラーゼ阻害剤を提供すること

【解決手段】トリアジン骨格を有する分子量300～1500の化合物を有効成分とするテロメラーゼ阻害剤

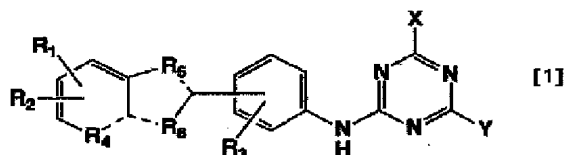
【特許請求の範囲】

【請求項1】トリアジン骨格を有し、かつ、テロメラーゼ阻害活性を有する化合物を有効成分として含むテロメラーゼ阻害剤。

【請求項2】化合物の分子量が300～1500である請求項1のテロメラーゼ阻害剤。

【請求項3】下記一般式〔1〕

【化1】



〔一般式〔1〕〕においてR1、R2及びR3はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいC1～16の直鎖または分岐鎖状のアルキル基、置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、

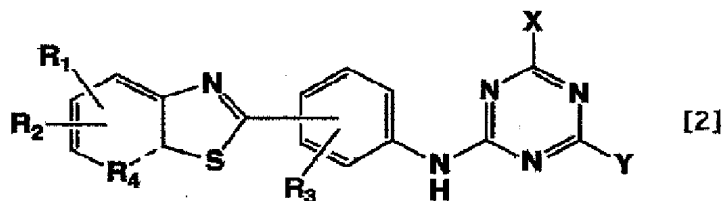
スルホン酸基又はカルボン酸基を、R4、R5及びR6はそれぞれ独立して、CH、CH₂、O、S、Nまたは置換基を有してもよいC1～10のアルキルアンモニウム基を、X及びYはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、モノまたはジ置換アミノ基、水酸基、置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基、又は置換基を有してもよいフェノキシ基を、破線は単結合又は二重結合をそれぞれ表す〕で示される化合物またはその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含む医薬。

【請求項4】請求項3の一般式〔1〕で示される化合物又はその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含むテロメラーゼ阻害剤。

【請求項5】抗癌剤である請求項3記載の医薬。

【請求項6】下記一般式〔2〕

【化2】



〔一般式〔2〕〕においてR1、R2及びR3はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいC1～16の直鎖または分岐鎖状のアルキル基、置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、スルホン酸基又はカルボン酸基を、R4はCH、CH₂又はNを、X及びYはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、モノまたはジ置換アミノ基、水酸基、置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基又は置換基を有してもよいフェノキシ基を、破線は単結合又は二重結合をそれぞれ表す。ただし、XまたはYが共にハロゲン原子である場合及びXまたはYがジアゾ基又

はアントラキノンを置換基として有する芳香族アミノ基を示す場合を除く〕で示される化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

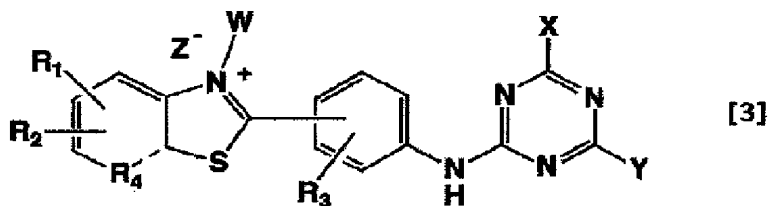
【請求項7】請求項6記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含む医薬。

【請求項8】請求項6記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含むテロメラーゼ阻害剤。

【請求項9】抗癌剤である請求項7記載の医薬。

【請求項10】下記一般式〔3〕

【化3】



〔一般式〔3〕〕においてR1、R2及びR3はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有してもよいC1～16の直鎖または分岐鎖状のアルキル基、置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、スルホン酸基又はカルボン酸基を、R4はCH、CH₂又はNを、Wは置換基を有してもよいC1～16のアルキル基を、X及びYはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、モノまたはジ置換アミノ基、水酸基、置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基又は置換基を有してもよいフェノキシ基を、Z⁻は有

機酸イオン又は無機イオンを、破線は単結合又は二重結合をそれぞれ表す。ただし、XまたはYが共にハロゲン原子である場合及びXまたはYがジアゾ基又はアントラキノンを置換基として有する芳香族アミノ基を示す場合を除く〕で示される化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項11】請求項10記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含む医薬。

【請求項12】請求項10記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含むテロメラーゼ阻害

剤。

【請求項13】抗癌剤である請求項11記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、トリアジン誘導体及び医薬、特にテロメラーゼ阻害剤に関するものであり、特にテロメラーゼ活性に関連する疾患の治療に使用されるものである。

【0002】

【従来の技術】テロメラーゼ活性は、正常体細胞では無いか極めて低下しているが、生殖細胞、多くの癌細胞、癌組織では非常に亢進していることが明らかとなっている。テロメラーゼは特に癌細胞、癌組織での活性亢進の特異性から癌治療の標的および、癌診断のマーカーとしての応用が期待されている。テロメラーゼを標的とした薬剤には、テロメラーゼ阻害剤が考えられるが、逆転写酵素阻害剤である核酸誘導体にテロメラーゼ阻害活性が認められているものの、テロメラーゼに特異的な阻害剤は見いだされていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】現在のところ、テロメラーゼを標的とした薬剤は開発にいたっておらず、テロメラーゼ阻害剤についても特異性の高い化合物は見いだされていない。

【0004】

【課題を解決するための手段】そこで、本発明者らは鋭意検討の結果、テロメラーゼ阻害活性を有する化合物を見いだした。すなわち、本発明は次の(1)～(13)に関する。

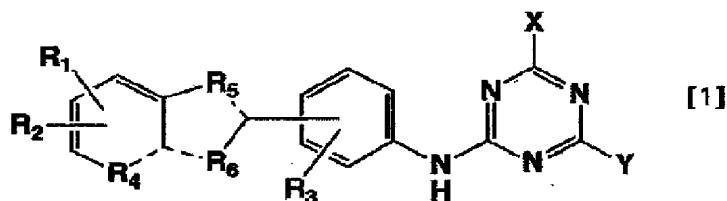
【0005】(1)トリアジン骨格を有し、かつ、テロメラーゼ阻害活性を有する化合物を有効成分として含むテロメラーゼ阻害剤。

(2)化合物の分子量が300～1500である(1)記載のテロメラーゼ阻害剤。

(3)下記一般式〔1〕

【0006】

【化4】



【0007】〔一般式〔1〕においてR1、R2及びR3はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいC1～16の直鎖または分岐鎖状のアルキル基、置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、スルホン酸基又はカルボン酸基を、R4、R5及びR6はそれぞれ独立して、CH、CH₂、O、S、Nまたは置換基を有してもよいC1～10のアルキルアンモニウム基を、X及びYはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、モノまたはジ置換アミノ基、水酸基、置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基、又は置換基を有してもよいフェノキシ基を、

破線は単結合又は二重結合をそれぞれ表す〕で示される化合物またはその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含む医薬。

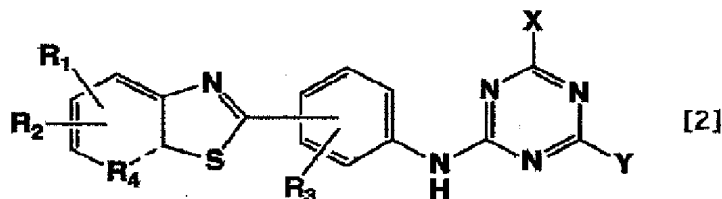
(4)上記(3)の一般式〔1〕で示される化合物又はその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含むテロメラーゼ阻害剤。

(5)抗癌剤である(3)記載の医薬。

【0008】(6)下記一般式〔2〕

【0009】

【化5】



【0010】〔一般式〔2〕においてR1、R2及びR3はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいC1～16の直鎖または分岐鎖状のアルキル基、置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、スルホン酸基又はカルボン酸基を、R4はCH、CH₂又はNを、X及びYはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、モノまたはジ置換アミノ基、水酸基、置換基を有してもよいC1～10の

アルコキシ基又は置換基を有してもよいフェノキシ基を、破線は単結合又は二重結合を、それぞれ表す。ただし、XまたはYが共にハロゲン原子である場合及びXまたはYがジアゾ基又はアントラキノン基を置換基として有する芳香族アミノ基を示す場合を除く〕で示される化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

(7)(6)記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含む医薬。

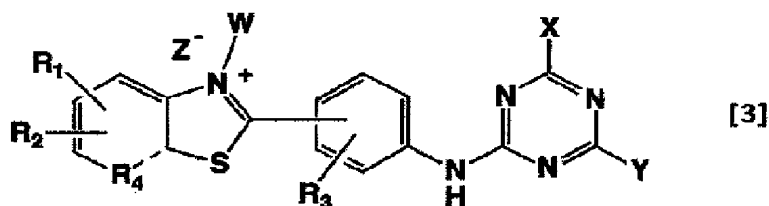
(8) (6) 記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含むテロメラーゼ阻害剤。

(9) 抗癌剤である(7)記載の医薬。

【0011】(10) 下記一般式〔3〕

【0012】

【化6】



【0013】〔一般式〔3〕においてR1、R2及びR3はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいC1～16の直鎖または分岐鎖状のアルキル基、置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、スルホン酸基又はカルボン酸基を、R4はCH、CH₂又はNを、Wは置換基を有してもよいC1～16のアルキル基を、X及びYはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、モノまたはジ置換アミノ基、水酸基、置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基又は置換基を有してもよいフェノキシ基を、Z⁻は有機酸イオン又は無機イオンを、破線は単結合又は二重結合をそれぞれ表す。ただし、XまたはYが共にハロゲン原子である場合及びXまたはYがジアゾ基又はアントラキノ基を置換基として有する芳香族アミノ基を示す場合を除く〕で示される化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

(11) (10) 記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含む医薬。

(12) 上記(10) 記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含むテロメラーゼ阻害剤。

(13) 抗癌剤である(11) 記載の医薬。

【0014】

【発明の実施の形態】本願発明における、トリアジン骨格を有し、かつ、テロメラーゼ阻害活性を有する化合物は特に限定されないが、分子量が300～1500であることが好ましく、中でも分子量が400～900であることが好ましい。また、さらに好ましくは上記の(3) 項または(6) 項または(10) 項記載の構造を有する化合物が挙げられる。

【0015】上述した、一般式〔1〕または一般式〔2〕または一般式〔3〕における基として示されるR1、R2、R3において、置換基を有してもよいC1～

16の直鎖または分岐鎖状のアルキル基は、直鎖または分岐鎖状のアルキル基の炭素数は1～16であるが、好ましくは1～6であり、置換基としては、ハロゲン、水酸基、スルホン酸基、カルボン酸基、炭素数1～5のアルコキシ基、アミノ基、モノ又はジ置換アミノ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基等が挙げられる。具体的には、メチル、エチル、ブチル、パルミチル、ステアシル、イソプロピル、イソブチル、トリフルオロメチル基等が挙げられる。

【0016】置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基は、アルコキシ基の炭素数は1～10であるが、好ましくは1～3であり、置換基としては、上記C1～16の直鎖または分岐鎖状のアルキル基における置換基と同じものが挙げられる。具体的には、メトキシ、エトキシ基等が挙げられる。また、ハロゲン原子としては、塩素、臭素原子等が挙げられる。

【0017】一般式〔1〕、〔2〕、〔3〕における基として示されるR4、R5、R6において、置換基を有してもよいC1～10のアルキルアンモニウム基のアルキル基は炭素数1～5のものが好ましく、置換基としては、上記C1～16の直鎖または分岐鎖状のアルキル基における置換基と同じものが挙げられる。具体的には、メチル、エチル、プロピル基等が挙げられる。

【0018】一般式〔1〕、〔2〕、〔3〕における基として示されるX、Yにおいて、ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素原子等が挙げられる。また、モノ又はジ置換アミノ基としては、置換基を有してもよいモノ又はジアルキルアミノ基や置換基を有してもよい芳香族アミノ基等が挙げられる。置換基を有してもよいモノ又はジアルキルアミノ基において、アルキル基の炭素数は1～16であることが好ましく、特に1～5であることが好ましく、又、アルキル基に存在する置換基としては、上記C1～16の直鎖または分岐鎖状のアルキル基における置換基と同じものやフェニル等のアリール基が挙げられる。具体的にはメチル、エチル、イソプロピル、ヒドロキシエチル、スルホニルエチル、クロロエチル、カルボキシエチル、ベンジル、アンチピリニルの1つ又は2つで置換されたアミノ基やピペリジノ基等が挙げられる。

【0019】置換基を有してもよい芳香族アミノ基において、芳香族基としてはフェニル、ナフチル、アントラセニル、ピリジル、ピリジニウム、フラニル、イミダゾリル、チエニル、プリニル、キノリル、インドリル等が挙げられ、芳香族基に存在する置換基としては、上記C1～16の直鎖または分岐鎖状のアルキル基における置換基と同じものやアルキルスルホニル基、アルキルスルファミル基、アルケニル基、アニリノ基、ビフェニル基等が挙げられる。具体的には、例えば、フェニルアミノ、スルホフェニルアミノ、ヒドロキシフェニルアミノ、カルボキシフェニルアミノ、ジメチルアミノスルホ

ニルフェニルアミノ、モルホリノスルホフェニルアミノ、スルホナフタリノアミノ、フェニルアミノフェニルアミノ、スルホビフェニルアミノ、フェニルアルケニルスルホフェニルアミノ、クロロフェニルアミノ、アルキルピリジニウムアミノ基等が挙げられる。

【0020】置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基としては、上記R1, R2, R3における置換基を有してもよいC1～10のアルコキシ基と同じものが挙げられる。置換基を有してもよいフェノキシ基としては、C₁～C₃のアルコキシ基等の置換基を有するフェノキシ基及び置換基を有さないフェノキシ基が挙げられる。

【0021】一般式〔3〕における基として示されるWにおいて、アルキル基の好ましい炭素数は1～10、特に好ましくは1～5であり、置換基としては上記C1～16の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基における置換基と同じもの等が挙げられる。Wの具体例としてはメチル、エチル、プロピル基等が挙げられる。

【0022】一般式〔1〕,〔2〕,〔3〕における薬学的に許容しうる塩としてはリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、バリウム塩、アンモニウム塩等の無機塩や、C1～16のアルキルアンモニウム塩等の有機塩等が挙げられる。

【0023】一般式〔3〕におけるZ⁻で表される有機酸イオンとしては、酢酸イオン、クエン酸イオン、メタンスルホン酸イオン等が挙げられ、無機イオンとしては、フッ素イオン、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、硫酸イオン、水酸化物イオン等が挙げられる。

【0024】本発明の化合物のうち特に好ましいものは、一般式〔2〕及び〔3〕に於いて、R1, R2, R3がそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換基を有してもよいC1～16の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を示し、R4がCHで破線が二重結合を示し、X, Yがそれぞれ独立してハロゲン原子又は置換基を有してもよい芳香族アミノ基を示し、一般式〔3〕においてはWが置換基を有してもよいC1～10の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を示す化合物又はその薬学的に許容し得る塩である。

【0025】一般式〔1〕または一般式〔2〕または一般式〔3〕で表される化合物及びその薬学的に許容しうる塩としては、例えば次のものが挙げられる。2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物1という)、2-[4-(4-クロロ-6-アニリノ-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物2という)、2-[4-(4-クロロ-6-アニリノ-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノフェニル]-3,6-ジメチルベン

ゾチアゾリウムの許容される塩(以下、化合物3という)、2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]ベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物4という)、2-[2-クロロ-4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物5という)、

【0026】6-クロロ-2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]ベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物6という)、2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物7という)、2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物8という)、2-[4-[4-クロロ-6-(4-メトキシ-3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物9という)、2-[4-[4-クロロ-6-(2-クロロ-5-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物10という)、

【0027】2-[4-[4-クロロ-6-(4-フェニルアミノ-3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物11という)、2-[4-[4-クロロ-6-(E)-2-(4-ニトロ-2-スルホフェニル)エチニル]-3-スルホフェニル]アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物12という)、1-[4-クロロ-6-[4-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)フェニルアミノ]-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ]-7-ナフタレンスルホン酸及びその許容される塩(以下、化合物13という)、2-[4-[4-クロロ-6-[3-(2-ヒドロキシエチルスルホニル)フェニル]アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物14という)、2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルファモイルフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以

下、化合物15という)、

【0028】2-[4-[4-クロロ-6-(3-ホルキノスルホニルフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物16という)、2-[4-[6-(4-アミノ-3-スルホフェニル)アミノ-4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物17という)、2-[4-[4-[6-(4'-アミノ-5,5'-ジメチル-2,2'-ジホスホノビフェニル-4-イル)アミノ-4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物18という)、2-[4-[4-クロロ-6-(3-ボロフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物19という)、2-[4-[4-クロロ-6-(3-ヒドロキシフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物20という)、

【0029】2-[4-[4-クロロ-6-(3-カルボキシフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物21という)、2-[4-[4-クロロ-6-[(D, L) -プロリニル]イミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物22という)、2-[4-[4-クロロ-6-[(D, L) -セリニル]アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物23という)、2-[4-[4-クロロ-6-(アンチピリン-4-イル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物24という)、2-[4-(4-クロロ-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物25という)、

【0030】2-[4-[4-クロロ-6-(3-メトキシ)フェノキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物26という)。2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ-3-メチルフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物27という)、2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-

1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-ヒドロキシベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物28という)、2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-イソプロピルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物29という)、2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-オクチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物30という)、

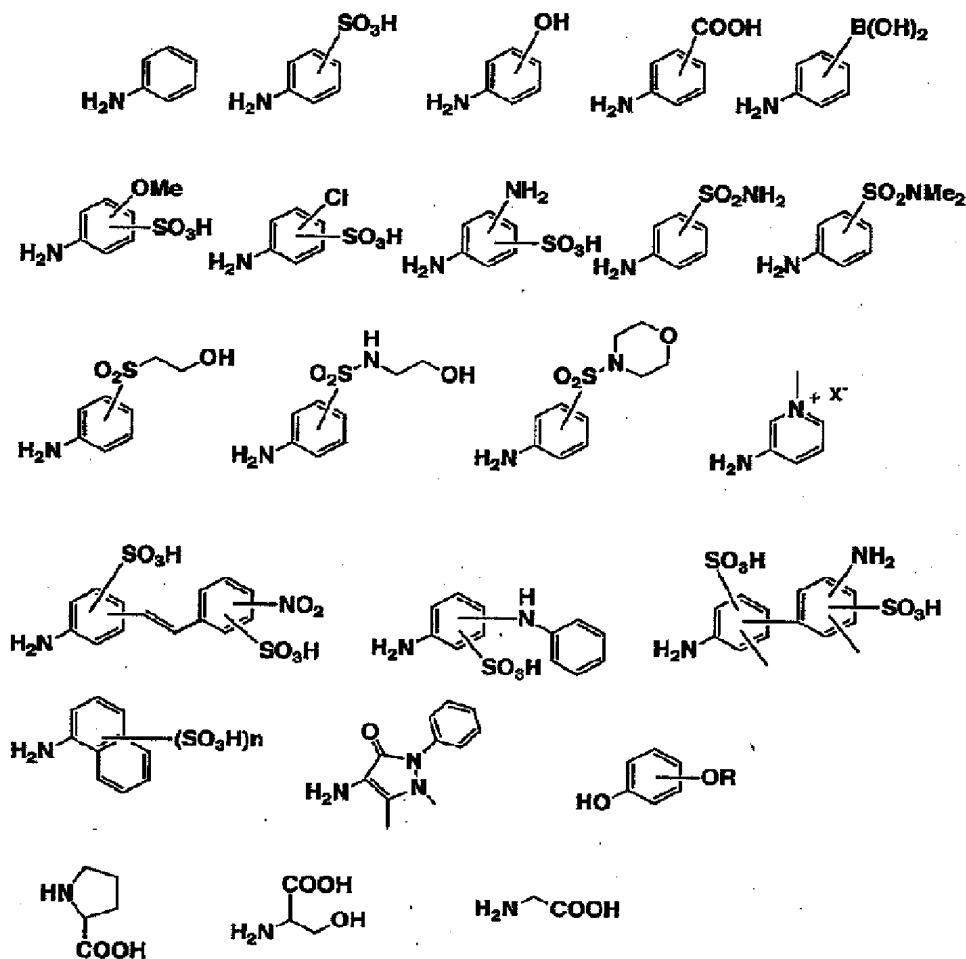
【0031】2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-4-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物31という)、2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-4,6-ジメチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物32という)、2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メトキシベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物33という)、2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-5,7-ジメチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物34という)、2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-エチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物35という)、

【0032】2-[4-(4-クロロ-6-グルシニル-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩(以下、化合物36という)、2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾオキサゾール及びその許容される塩(以下、化合物37という)、2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]ベンゾオキサゾール及びその許容される塩(以下、化合物38という)、2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]ベンゾイミダゾール及びその許容される塩(以下、化合物39という)、2-[4-[4-クロロ-6-(N-メチル-ピリジニウム-3-イル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール及びその許容される塩。(以下、化合物40という)

【0033】一般式[1]または一般式[2]または一

【0036】製剤中の本化合物又は有効成分の含量は製

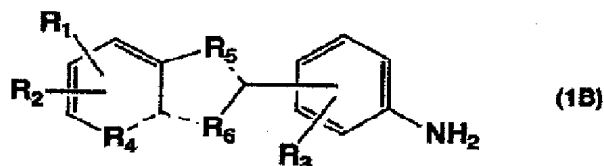
【化7】



【化8】

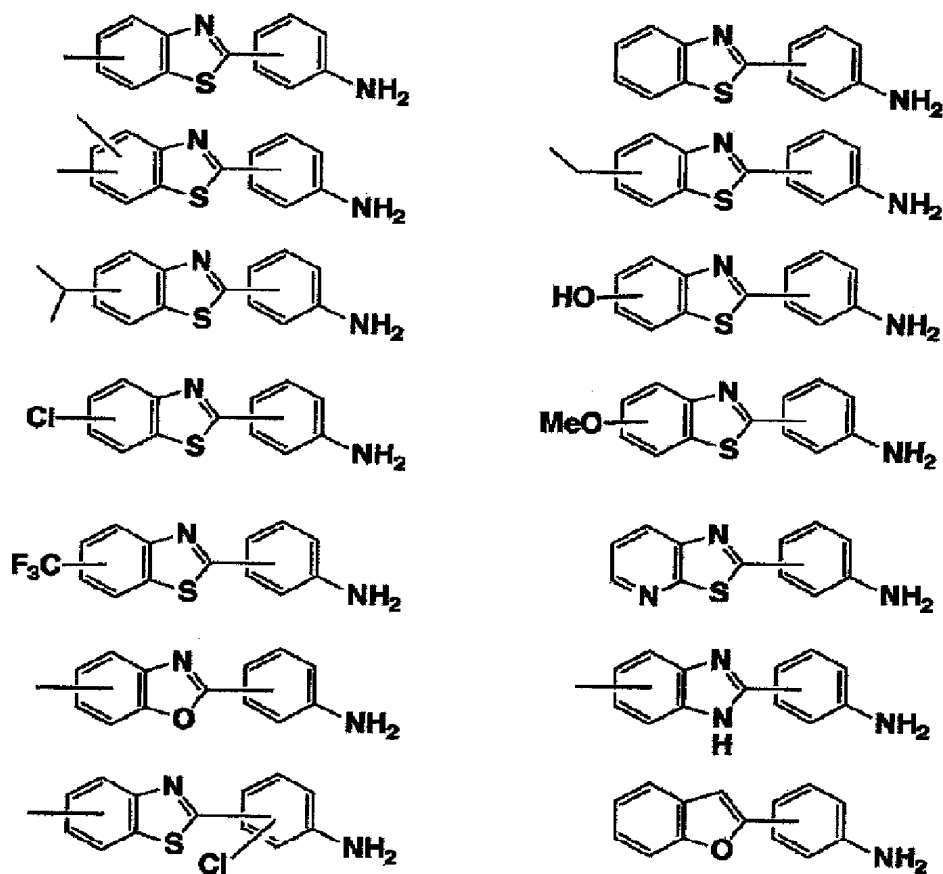
【0040】の1当量をアセトン、水などの溶媒中、 -50°C ～ 80°C 、好ましくは -5°C ～ 15°C にてカップリングした後、さらに下記一般式〔1B〕

【0041】



〔式中、R1、R2、R3、R4、R5、R6及び破線は一般式〔1〕または一般式〔2〕または一般式〔3〕と同じ意味を表す〕で示される化合物及び炭酸水素ナトリウム等の試薬を用いて0℃～150℃、好ましくは15℃～70℃にてカップリングさせ、最後に、塩析、カラムクロマトグラフィー等の精製操作を行うことによって得られる。

【0043】また、このようにして得られた化合物を適当な方法、試薬を用いることによって一般式〔3〕に示されるような化学修飾をすることも可能である。例えば、化合物2等にトリフルオロメタンスルホン酸メチル等のアルキル化剤等を作用させることによって化合物3



【0047】このようにして得られる一般式〔1〕または一般式〔2〕の化合物は、遊離の型又はアルカリ金属塩、アルキルアミン塩、アルカノールアミン塩、またはアルカリ土類金属塩の形で存在する。また、一般式

のベンゾチアゾリウム体等へと変換することができる。さらに非水系溶媒、好ましくは、DMF等を用いることによって〔1A〕と〔1B〕の反応順序を変えることも可能である。

【0044】一方、XまたはYが、置換基を有しても良いフェノキシ基である場合においては、Synthetic Communication, 24巻、2153頁～2158頁に記載された方法、すなわち、トルエン等の非極性溶媒下、-50℃～80℃、好ましくは-5℃～15℃にてクラウンエーテル等の触媒を使用することによって合成することが可能である。

【0045】上記一般式〔1B〕で示される化合物は、市販されているかあるいは国際公開番号WO95/06469等に記載された方法に準じて製造でき、例えば下記のものが挙げられる。

【0046】

【化9】

〔3〕の化合物においては、酢酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩や、フッ化水素塩、塩酸塩、臭化水素塩、ヨウ化水素塩硫酸塩、水酸化物塩等の無機塩の形で存在する。

【0048】

【実施例】本発明の好ましい実施態様の例を提供するいくつかの化合物の製造をここでさらに詳細に説明する。しかしながら、これらの特定の実施例は本発明の範囲における限定としては全く考えられる意図はないことが理解されるべきである。

【0049】実施例1

2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成(化合物1)

塩化シアヌル1gをアセトン50mlに溶解した後、水40mlに溶解した3-アミノベンゼンスルホン酸939mg及び炭酸水素ナトリウム455mgを氷冷下にて滴下した。同温度にて30分攪拌した後、アセトン10ml、ジメチルスルホキシド5mlに溶解した2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾール1.08g、ついで炭酸水素ナトリウム910mgを順次加え、徐々に室温に戻しながら15時間攪拌した。反応液に10%食塩水1Lを加え、1時間攪拌した後、吸引濾過して得られた固形物を、メタノール280ml、DMF70mlの混合液に溶解する。このものをセファデックスLH-20(1.2L, 溶出液メタノール)のカラムクロマトグラフィーに供し、溶出画分を分取、減圧濃縮乾固した後、得られた固形物をメタノール50mlにて洗浄濾取することにより、上記表示化合物(1.65g, 56%)を得た。

ESI-MS(negative mode, m/z); 523, 525 [M-H]⁻, 1047 [2M-H]⁻, 1069 [2M+Na-2H]⁻

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆, ppm) 2.46(s, 3H), 7.36(m, 3H), 7.48~8.34(m, 8H), 10.37(brs, 1H), 10.56(brs, 1H)

【0050】実施例2

2-[4-(4-クロロ-6-アニリノ-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾールの合成(化合物2)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、アニリンと2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率84%)

FAB-MS(positive mode, m/z); 445, 447 [M+H]⁺

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆, ppm) 2.46(s, 3H), 7.15(m, 1H), 7.35(dd, 1H, J=8.3, 1.2Hz), 7.35~7.45(m, 2H), 7.60~7.80(m, 2H), 7.80~8.10(m, 6H), 10.36(brs, 1H), 10.57(brs, 1H)

【0051】実施例3

2-[4-(4-クロロ-6-アニリノ-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノフェニル]-3,6-ジメチルベンゾチアゾリウム クロリドの合成(化合物3)

2-[4-(4-クロロ-6-アニリノ-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール2.3gを塩化メチレン100mlに懸濁し、トリフルオロメタンスルホン酸メチル0.70mlを加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液= 塩化メチレン/メタノール=25/1(W/W))にて精製後、80%含水メタノールに溶解してイオン交換樹脂Dowex-1(C1型, 50ml)のカラムに通塔した。溶出画分を減圧濃縮し、得られた固形物を少量の塩化メチレンを含む示イソプロピルエーテルにて懸濁、粉碎した後、濾取して、上記表示化合物を1.69g得た。(収率66%)

FAB-MS(positive mode, m/z); 459, 461 [M]

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆, ppm) 2.58(s, 3H), 4.26(s, 3H), 7.14(m, 1H), 7.35~7.45(m, 2H), 7.65~7.75(m, 2H), 7.81(d, 1H, J=8.8, 1.5Hz), 7.90~8.00(m, 2H), 8.00~8.20(m, 2H), 8.29(d, 1H, J=1.5Hz), 8.31(d, 1H, 1.5Hz) 10.48(brs, 1H), 10.84(brs, 1H)

【0052】実施例4

2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]ベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成(化合物4)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、3-アミノベンゼンスルホン酸と2-(4-アミノフェニル)ベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率60%)

FAB-MS(positive mode, m/z); 533, 535 [M+Na]⁺, 511, 513 [M+H]⁺

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆, ppm) 7.30~8.20(m, 12H), 10.38(brs, 1H), 10.57(brs, 1H)

【0053】実施例5

2-[2-クロロ-4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成(化合物5)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、3-アミノベンゼンスルホン酸と2-(2-クロロ-4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造し

た。(収率41%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 581, 583 $[M+Na]^+$, 559, 561 $[M+H]^+$

1H -NMR (200MHz, DMSO- d_6 , ppm); 2.49 (s, 3H), 7.34~7.44 (m, 3H), 7.4~8.4 (m, 4H), 7.96 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 8.23 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 10.3~10.5 (brs, 1H) 10.6~10.8 (brs, 1H)

【0054】実施例6

6-クロロ-2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]ベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成(化合物6)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、3-アミノベンゼンスルホン酸と2-(4-アミノフェニル)-6-クロロベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率51%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 567, 569 $[M+Na]^+$, 545, 547 $[M+H]^+$, 589, 591 $[M-H+2Na]^+$

1H -NMR (200MHz, DMSO- d_6 , ppm); 7.2~8.2 (m, 4H), 7.30~7.45 (m, 2H), 7.55 (dd, 1H, $J=8.7$, 2.2Hz), 8.03 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 8.05~8.17 (m, 2H), 8.29 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 10.3~10.4 (brs, 1H) 10.5~10.6 (brs, 1H)

【0055】実施例7

2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成(化合物7)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、3-アミノベンゼンスルホン酸と2-(4-アミノフェニル)-6-トリフルオロメチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率34%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 623, 625 $[M-H+2Na]^+$, 601, 603 $[M+Na]^+$, 1223, 1225 $[2M-2H+3Na]^+$

1H -NMR (200MHz, DMSO- d_6 , ppm); 7.3~8.3 (m, 4H), 7.30~7.42 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H, $J=8.6$, 1.9Hz), 8.10~8.25 (m, 3H), 8.67 (m, 1H), 10.40 (brs, 1H) 10.62 (brs, 1H)

【0056】実施例8

2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]ベンゾフラン ナトリウム塩の合成(化合物8)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、3-アミノベンゼンスルホン酸と2-(4-アミノフェニル)ベンゾフランを用いて製造した。(収率85%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 516, 518 $[M+H]^+$, 538, 540 $[M-H+2Na]^+$

1H -NMR (200MHz, DMSO- d_6 , ppm); 7.2~8.0 (m, 13H), 10.36 (brs, 1H), 10.47 (brs, 1H)

【0057】実施例9

2-[4-[4-クロロ-6-(4-メトキシ-3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成(化合物9)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、3-アミノ-4-メトキシベンゼンスルホン酸と2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率32%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 555, 557 $[M+H]^+$

1H -NMR (200MHz, DMSO- d_6 , ppm); 2.46 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 7.00 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 7.30~7.42 (m, 2H), 7.65~8.14 (m, 7H), 10.15 (brs, 1H) 10.51 (brs, 1H)

【0058】実施例10

2-[4-[4-クロロ-6-(2-クロロ-5-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成(化合物10)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、3-アミノ-4-クロロベンゼンスルホン酸と2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率88%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 559, 561 $[M+H]^+$, 581, 583 $[M+Na]^+$

1H -NMR (200MHz, DMSO- d_6 , ppm); 2.45 (s, 3H), 7.30~7.38 (m, 1H), 7.55~8.10 (m, 9H), 10.20 (brs, 1H) 10.55 (brs, 1H)

【0059】実施例11

2-[4-[4-クロロ-6-(4-フェニルアミノ-3-スルホフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチア

ゾール ナトリウム塩の合成 (化合物11)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、3-アミノ-2-フェニルアミノベンゼンスルホン酸と2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率60%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 616, 618 [M+H]⁺, 638, 640 [M+Na]⁺

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆, ppm); 2.46 (s, 3H), 6.8~8.6 (m, 15H), 10.10 (brs, 1H) 10.42 (brs, 1H)

【0060】実施例12

2-[4-[4-クロロ-6-[(E)-2-(4-ニトロ-2-スルホフェニル)エテニル]-3-スルホフェニル]アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール 2ナトリウム塩の合成 (化合物12)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、3-アミノ-4-[(E)-2-(4-ニトロ-2-スルホフェニル)エテニル]ベンゼンスルホン酸と2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率97%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 796, 798 [M-H+2Na]⁺, 818, 820 [M-2H+3Na]⁺

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆, ppm); 2.46 (s, 3H), 7.2~7.4 (m, 1H), 7.6~8.7 (m, 14H), 10.4~10.7 (m, 2H)

【0061】実施例13

1-[4-クロロ-6-[4-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)フェニルアミノ]-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ]-7-ナフタレンスルホン酸ナトリウム塩の合成 (化合物13)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、1-アミノ-7-ナフタレンスルホン酸と2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率91%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 575, 577 [M+H]⁺, 597, 599 [M+Na]⁺

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆, ppm); 2.45 (s, 3H), 7.2~8.1 (m, 12H), 8.31 (s, 1H), 10.2~10.7 (m, 2H)

【0062】実施例14

2-[4-[4-クロロ-6-[3-(2-ヒドロキシエチルスルホニル)フェニル]アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベ

ンゾチアゾールの合成 (化合物14)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、2-(3-アミノフェニルスルホニル)エタノールと2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率68%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 553, 555 [M+H]⁺

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆, ppm); 2.46 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 4.94 (t, 1H, J=5.3Hz), 7.35 (dd, 1H, J=8.4, 1.3Hz), 7.66 (m, 2H), 7.7~8.2 (m, 8H), 10.67 (brs, 2H)

【0063】実施例15

2-[4-[4-クロロ-6-(3-スルファモイルフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾールの合成 (化合物15)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、3-アミノスルホニルアミドと2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率42%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 524, 526 [M+H]⁺, 546, 548 [M+Na]⁺

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆, ppm); 2.46 (s, 3H), 7.2~8.2 (m, 13H), 10.65 (brs, 1H), 10.70 (brs, 1H)

【0064】実施例16

2-[4-[4-クロロ-6-(3-モルホリノスルホニルフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾールの合成 (化合物16)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、3-アミノフェニルスルホニルモルホリンと2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率43%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 594, 596 [M+H]⁺, 616, 618 [M+Na]⁺

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆, ppm); 2.47 (s, 3H), 2.90 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 7.36 (dd, 1H, J=8.4, 1.1Hz), 7.4~8.2 (m, 10H), 10.67 (brs, 2H)

【0065】実施例17

2-[4-[6-(4-アミノ-3-スルホフェニル)アミノ-4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール

ナトリウム塩の合成(化合物17)

2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾール130mgを、DMF5mlに溶解後、氷冷下にて、塩化シアヌル100mgを溶解したDMF1ml溶液を滴下し、同温度にて30分攪拌した。次いで、水3mlに溶解した2,5-ジアミノベンゼンスルホン酸97mg及び炭酸水素ナトリウム136mgを同温度にて滴下した後、徐々に室温に戻しながら、5時間攪拌した。反応液を、吸引濾過後、濾液をセファデックスLH-20(170ml, 溶出液メタノール)のカラムクロマトグラフィーに供し、溶出画分を分取、減圧濃縮することにより、上記表示化合物(127.5mg, 42%)を得た。

FAB-MS(positive mode, m/z); 540, 542 [M+H]⁺

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆, ppm); 2.46(s, 3H), 5.61(brs, 1H), 6.65(d, 1H, J=8.5Hz), 7.12~7.40(m, 2H), 7.51~7.70(m, 1H), 7.8~8.1(m, 6H), 9.85~10.00(brs, 1H), 10.35~10.47(brs, 1H)

【0066】実施例18

2-[4-[6-(4'-アミノ-5,5'-ジメチル-2,2'-ジホスホノビフェニル-4-イル)アミノ-4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール 2ナトリウム塩の合成(化合物18)

この化合物を実施例17の合成手順に従い、4,4'-ジアミノ-5,5'-ジメチル-2,2'-ビフェニル-ビスベンゼンスルホン酸と2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率13%)

FAB-MS(positive mode, m/z); 746, 748 [M+Na]⁺, 768, 778 [M-H+Na]⁺

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆, ppm); 2.01(s, 3H), 2.12(s, 3H), 2.46(s, 3H), 4.80(brs, 2H), 6.90~7.00(brs, 1H), 7.19(d, 2H, J=6.3Hz), 7.33(dd, 1H, J=8.3, 1.2Hz), 7.66~8.12(m, 7H), 9.86~10.06(brs, 1H), 10.43~10.52(brs, 1H)

【0067】実施例19

2-[4-[4-クロロ-6-(3-ボロフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成(化合物19)

この化合物を実施例17の合成手順に従い、3-アミノ

フェニルホウ酸と2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率72%)

FAB-MS(positive mode, m/z); 489, 491 [M+H]⁺

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆, ppm); 2.46(s, 3H), 7.37(m, 3H), 7.6~8.2(m, 8H), 10.30(brs, 1H), 10.55(brs, 1H)

【0068】実施例20

2-[4-[4-クロロ-6-(3-ヒドロキシフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成(化合物20)

この化合物を実施例17の合成手順に従い、3-アミノフェノールと2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率43%)

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆, ppm); 2.46(s, 3H), 6.56(br, 1H), 7.13(m, 3H), 7.35(dd, 1H, J=8.6, 1.5Hz), 7.96(m, 6H), 9.55(brs, 1H), 10.24(brs, 1H), 10.57(brs, 1H)

【0069】実施例21

2-[4-[4-クロロ-6-(3-カルボキシフェニル)アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成(化合物21)

この化合物を実施例17の合成手順に従い、3-アミノ安息香酸と2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率62%)

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆, ppm); 2.46(s, 3H), 7.35(dd, 1H, J=8.4, 1.5Hz), 7.52(t, 1H, J=8.0Hz), 7.7~8.2(m, 9H), 10.51(brs, 1H), 10.62(brs, 1H)

【0070】実施例22

2-[4-[4-クロロ-6-[(D,L)-プロリニル]イミノ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成(化合物22)

この化合物を実施例17の合成手順に従い、(D,L)-プロリンと2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率35%)

FAB-MS(positive mode, m/z); 467, 469 [M+H]⁺

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆, ppm); 2.00(m, 4H), 2.46(s, 3H), 3.63(m, 2H), 4.54(m, 1H), 7.34(dd, 1H, J=8.4, 1.3Hz), 7.8~

8.1 (m, 6H), 10.56 (brs, 1H)

【0071】実施例23

2-[4-[4-クロロ-6-[(D, L)-セリン]アミノ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成 (化合物23)

この化合物を実施例17の合成手順に従い、(D, L)-セリンと2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率32%)

ESI-MS (negative mode, m/z); 455, 457 [M-H]⁻, 911 [2M-H]⁻

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆, ppm); 2.45 (s, 3H), 3.5~3.8 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 7.34 (dd, 1H, J=8.5, 1.4Hz), 7.38 (br, 1H), 7.9~8.0 (m, 6H), 10.31 and 10.38 (2brs, 1H)

【0072】実施例24

2-[4-[4-クロロ-6-(アンチピリン-4-イル)アミノ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール ナトリウム塩の合成 (化合物24)

この化合物を実施例17の合成手順に従い、4-アミノアンチピリンと2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率68%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 555, 557 [M+H]⁺

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆, ppm); 2.20 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 7.3~8.1 (m, 6H), 9.47 (brs, 1H), 10.49 (brs, 1H)

【0073】実施例25

2-[4-(4-クロロ-6-メトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)アミノフェニル]-6-メチルベンゾチアゾール の合成 (化合物25)

この化合物を実施例1の合成手順に従い、溶媒量のメタノールと2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾールを用いて製造した。(収率38%)

FAB-MS (positive mode, m/z); 384, 386 [M+H]⁺

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆, ppm); 2.46 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.35 (dd, 1H, J=8.4, 1.6), 7.8~8.0 (m, 4H), 8.0~8.1 (m, 2H), 10.90 (brs, 1H)

【0074】実施例26

2-[4-[4-クロロ-6-(3-メトキシ)フェノキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノフェ

ニル]-6-メチルベンゾチアゾール の合成 (化合物26)

塩化シアヌル106mgをトルエン10mlに懸濁後、炭酸カリウム79mg、クラウンエーテル(18-crown-6)8.8mg及び3-メトキシエタノール72mgを加え、冷却下3時間攪拌した。反応液をセライト汙過及びシリカゲルカラムクロマト精製(10ml, 溶出液ヘキササン-塩化メチレン=1-2)に供した後、アセトン4mlに再溶解し、2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾール188mg, 水1mlに溶解した炭酸水素ナトリウム31mgを加え、室温にて7時間攪拌した。以下実施例1と同様の操作を行うことにより、上記化合物を50.3mg (収率19%)を得た。

FAB-MS (positive mode, m/z); 476, 478 [M+H]⁺

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆, ppm); 2.46 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.35 (dd, 1H, J=8.4, 1.6), 6.85~7.05 (m, 3H), 7.32~7.52 (m, 2H), 7.60~8.15 (m, 6H), 11.10 (brs, 1H)

【0075】本発明のテロメラーゼ阻害剤は、染色体末端のテロメア配列の付加反応抑制に用いられ、テロメラーゼ関連の疾患の治療に用いられる。次に本化合物のテロメラーゼ阻害作用について説明する。

試験方法

テロメラーゼ活性は、例えば、Kimら(Science, 266巻, 2011-2015頁, 1994年)のTRAP法によって測定できる。テロメラーゼ阻害活性は、協和メデックス社より発売されているONCOR TRAP-eze テロメラーゼ活性検出キットを用いて、被験化合物存在下でTRAPアッセイを行うことにより、被験化合物非存在下での反応結果との比較から測定できる。具体的には次のとおりである。キットに記載されている方法に従って、すべての試薬及びU937細胞から調製した抽出液を混合し、さらに被験化合物を合わせて50マイクロリットルからなる反応液(テスト)を調製する。被験化合物溶液は、一般式[1]または一般式[2]または一般式[3]で示される化合物をDMSOで溶解し蒸留水で希釈して、2%DMSO溶液として調製した。またテストと同時に被験化合物を含まない反応液(コントロール)及び細胞抽出液を含まない反応液(バックグラウンド)を調製し、以下の反応に供した。

【0076】すべての反応はサーマルサイクラー中で行った。30℃、30分間インキュベートしテロメラーゼ反応を行った後、直ちに94℃に昇温、10分間インキュベート後、(94℃/30秒、55℃/30秒、72℃/1分)の30サイクルでPCR反応を実行した。す

べての反応終了後、ポリアクリルアミド電気泳動によって反応中に含まれる生成したDNAを解析した。反応液の一部を12.5%ポリアクリルミドで電気泳動を行い、ゲルを染色後、バイオラット社のモレキュラーイメージャーによって生成した6塩基ごとのDNAラダーバ

ンドの定量を行った。サンプルのテロメラーゼ阻害活性は、テスト、コントロール、バックグラウンドの各DNA定量値を以下の数式1に当てはめて求めた。

【0077】

【数1】

$$\left(1 - \frac{\text{テスト値-バックグラウンド値}}{\text{コントロール値-バックグラウンド値}} \right) \times 100 (\%)$$

【0078】結果

化合物1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 40等は、100マイクロモル濃度にて、テロメラーゼを完全に阻害した。

【0079】

【発明の効果】本発明により、本化合物がテロメラーゼ阻害作用を有することが見出された。すなわち、本発明の化合物はテロメラーゼ阻害剤として有用であることが見いだされた。